

УДК 615.916'71:615.835.5

НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА МАРГАНЦА ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПОСТУПЛЕНИИ В ОРГАНИЗМ

© 2013 г. Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, *Т. И. Акафьева

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения,

*Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь

На сегодняшний день развитие нанотехнологий носит глобальное социально-экономическое значение. Согласно прогнозным оценкам в ближайшие годы ожидается широкое внедрение новых видов нанотехнологической продукции в различные области деятельности человека, включая медицину, фармацевтику, химическую и пищевую промышленность, производство товаров народного потребления [5]. Вместе с растущей коммерциализацией нанотехнологических продуктов возрастает вероятность прямого экспонирования людей наноматериалами. Ввиду недостаточной изученности потенциальных рисков, связанных с производством и использованием наноразмерных материалов, особую актуальность приобретают вопросы токсиколого-гигиенической оценки безопасности наноматериалов для здоровья человека и объектов среды обитания [12].

Развитие основных перспективных направлений нанотехнологии, таких как оптика, электроника, фармакология, оказывает непосредственное влияние на увеличение объема производства наночастиц оксида марганца, широко используемых при создании портативных источников тока [2], солнечных батарей и электроприборов, катализаторов и сорбирующего материала [23]. В связи с широким распространением в производстве и прогнозируемым ростом ингаляционного экспонирования работников наночастицами оксида марганца вопросы изучения негативных эффектов, возникающих при воздействии данного продукта, приобретают особую значимость [3].

К настоящему времени накоплен обширный материал о негативных эффектах, обусловленных хроническим ингаляционным поступлением микроразмерных частиц оксида марганца в организм и повышенным содержанием данного вещества в биологических средах. Преимущественное воздействие оксида марганца с традиционной размерностью частиц наблюдается у работников ферроплавильных, сталелитейных, сварочных производств и выражается в нарушении функций высших отделов центральной нервной системы, повреждении дыхательных путей, эндокринной и кровеносной систем, репродуктивной функции [14, 15, 20]. Наночастицы оксида марганца ввиду своих небольших размеров и высокой проникающей способности могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и вызывать морфофункциональные нарушения различных отделов центральной нервной системы при различных путях поступления в организм даже в небольших концентрациях [1, 3, 19]. Вышесказанное определяет актуальность детального исследования токсических свойств наночастиц оксида марганца.

В настоящее время в научной литературе представлена разрозненная информация о полученных в эксперименте возможных негативных эффектах, обусловленных воздействием наночастиц оксида марганца при

В обзоре представлено аналитическое обобщение молекулярно-биологических, биохимических, цитологических, токсикологических свойств наночастиц оксида марганца при ингаляционном поступлении в организм в условиях эксперимента. Систематизация научных данных позволяет получить более полное представление о негативных эффектах, возникающих при ингаляционном воздействии наночастиц оксида марганца.
Ключевые слова: наночастицы, оксид марганца, нейротоксичность, ингаляционное поступление, экспериментальные исследования

ингаляционном поступлении в организм. Систематизация имеющихся научных данных позволит получить более полное представление о негативных эффектах наночастиц оксида марганца, в том числе при их воздействии на центральную нервную систему.

В исследованиях ряда авторов [7, 9] *in vivo* показано, что токсическое действие наночастиц оксида марганца (II, III) при ингаляционном поступлении в концентрации $(0,47 \pm 0,09)$ мг/м³ по 6 часов в день в течение 12 дней в дыхательные пути экспериментальных животных характеризуется уменьшением общего числа клеток в бронхоальвеолярном смыве, уменьшением массы тела экспериментальных животных. При этом происходит значительное увеличение содержания наночастиц оксида марганца (II, III) в легочной ткани, более чем в 2 раза превышающего физиологическую норму. Данный эффект не наблюдается при ингаляции аэрозолями микрочастиц оксида марганца (II, III), которые достаточно легко удаляются путем мукоцилиарного действия из дыхательных путей в желудочно-кишечный тракт, где поглощение данного соединения является довольно низким (около 3 %) [17]. Наблюдается значительное увеличение содержания наночастиц оксида марганца (II, III) в печени, обонятельной луковице, стриатуме, мозжечке и в коре головного мозга [7, 17, 18], что свидетельствует об их поглощении в результате трансцитоза через клетки эпителия дыхательных путей в интерстиций с последующим выходом в кровь [8] и достижением наночастицами тканей мозга при поступлении из кровяного русла через капиллярные эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера [9, 16].

При интраназальном введении наночастиц оксида марганца (IV) в дозе 2,63 мг/кг в течение 6 недель наблюдается появление нейротоксичности по увеличению относительного рефрактерного периода хвостового нерва [21]. При интратрахеальном введении изучаемого соединения в аналогичной дозе в течение 6 недель наблюдается значительное снижение массы тела, удлинение абсолютного рефрактерного периода хвостового нерва, уменьшение подвижности животных [21]. Также нейротоксичность наночастиц оксида марганца (IV) при интратрахеальном введении в дозах 2,63 мг/кг и 5,26 мг/кг проявляется в увеличении латентного периода возникновения коркового потенциала (суммарного ответа больших популяций нейронов коры на приходящий к ним синхронный поток импульсов, возникающий под воздействием афферентного раздражителя) в визуальной, слуховой и первой соматосенсорной области. Данный эффект может быть обусловлен нарушением функций мембран нейронов в результате перекисного окисления мембранных липидов, сопровождающегося нарушением гомеостаза кальция [21].

При хроническом воздействии интратрахеально вводимых наночастиц оксида марганца (IV) в дозе 2,63 мг/кг наблюдается увеличение удельного веса

легких и надпочечников, возникновение эмфиземы легких, а также расширение сердца, что может быть связано с воспалением дыхательных путей [21]. По данным других исследований воспалительные изменения в легочной ткани не обнаружены [7].

При ингаляционном воздействии частицы оксида марганца (III, IV), не превышающие 30 нм, могут проникать в головной мозг непосредственно по обонятельному нерву. При повышении концентрации изучаемых частиц линейно повышается уровень р38 мутагенактивной протеинкиназы, запускающей апоптотический механизм преждевременной клеточной гибели [6, 13, 16]. При воздействии изучаемого вещества в обонятельной луковице, лобной коре, среднем мозге и полосатом теле в 2 раза увеличивается экспрессия гена фактора некроза опухоли- α [7].

При проведении исследований *in vitro* на клеточном уровне наиболее важным эффектом воздействия наночастиц оксида марганца (II, III) является образование активных форм кислорода (АФК), сопровождающееся высокой каталитической активностью и апоптозом клеток [7, 8].

Одним из параметров, показывающих уровень оксидативного стресса, является содержание окисленной (GSSG) и восстановленной (GSH) форм глутатиона. Установлено, что после 24 часов воздействия наночастиц оксида марганца (II, III) на альвеолярные эпителиальные клетки уровни внеклеточной и внутриклеточной GSSG увеличиваются на 30 и 80 % соответственно, при этом отмечается рост активности каспазы-3 — фермента, индуцирующего процессы апоптоза. Концентрация GSH увеличивается после 24 часов воздействия исследуемого соединения, что может быть связано с активацией синтеза γ -глутамилцистеин синтетазы и повышением активности транспортной системы аминокислот цистина и глутамата, которые являются субстратами для синтеза восстановленной формы глутатиона [8].

Существенное увеличение содержания GSSG в клетке, индуцируемое наночастицами оксида марганца (II, III), может быть обусловлено вступлением частиц марганца в реакцию восстановления с образованием супероксида, который под действием супероксиддисмутазы преобразуется в кислород и пероксид водорода. В последующем пероксид водорода разлагается при участии восстановленной формы глутатиона, что приводит к увеличению содержания GSSG. Другой возможный путь превращения пероксида водорода в клетке — образование в присутствии ионов марганца гидроксильных радикалов, которые также способны окислять GSH с образованием окисленной формы глутатиона [8].

В ряде исследований установлено, что наночастицы оксида марганца (III, IV) усиливают выработку воспалительных медиаторов микроглии и воспалительных цитокинов, таких как TNF- α , в нервной ткани, что может приводить к неконтролируемому или хроническому воспалению и негативно отразиться на тканевом гомеостазе [10].

При воздействии наночастиц оксида марганца (II, IV) на клетки нейробластов и неделящихся постмитотических нейронов происходит увеличение концентрации лактатдегидрогеназы в клеточной среде, плато достигается при воздействии наночастиц в концентрации 2,5–5,0 мкг/см³. Также при повышении концентрации изучаемых частиц отмечается линейный рост митохондриальной активности [22].

Наночастицы оксида марганца (III, IV) способны оказывать прямое токсическое действие не только на нейроны. Установлено, что астроциты могут накапливать наночастицы марганца и продуцировать АФК [9, 13]. Данный процесс сопровождается активацией протеолитического расщепления, опосредованного каспазой и протеинкиназой Сδ (ферментами, участвующими в процессах апоптоза, некроза и воспалительных процессах), а также активацией цикла фосфорилирования [4, 9].

При ингаляционном воздействии наночастиц оксида марганца (III, IV) выявлена зависящая от времени активация белка трансферрина в дофаминергических нервных клетках, а также структурные изменения в белках Beclin 1 и LC3, что, в свою очередь, может указывать на потенциальную активацию процесса аутофагии [11].

В ряде исследований установлено, что наночастицы оксида марганца (IV) способны проникать внутрь нейроноподобных клеток РС-12, при этом наблюдается незначительное угнетение митохондриальной деятельности, также происходит дозозависимое уменьшение концентрации дофамина и его метаболитов: ди-гидроксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты; данный процесс сопровождается многократным увеличением уровня АФК [11, 24].

В научной литературе имеются данные о том, что наночастицы марганца (52,1 ± 23,8) нм при 24-часовом воздействии на клетки РС-12 в концентрации 10 мг/см³ способны ингибировать экспрессию гена PARK2 и гена тирозингидроксилазы (фермента, катализирующего первую лимитирующую стадию синтеза катехоламинов, в том числе и дофамина). Установлено, что наночастицы марганца усиливают экспрессию гена SNCA, что приводит к двукратному увеличению содержания α-синуклеинов в клетках, участвующих в формировании различных нейродегенеративных расстройств [24].

Выводы и перспективы дальнейших исследований

При выполнении исследований *in vivo* наблюдаются такие негативные эффекты ингаляционного воздействия наночастиц оксида марганца на организм экспериментальных животных, как уменьшение массы тела, уменьшение общей подвижности, увеличение относительного и абсолютного рефрактерного периода хвостового нерва, латентного периода возникновения коркового потенциала в визуальной слуховой и первой соматосенсорной области. В исследованиях *in vitro* преимущественно отмечается увеличение активности

лактатдегидрогеназы, увеличение содержания АФК и митохондриальной активности, уменьшение дофамина в клетках при воздействии наночастиц оксида марганца.

Полученные результаты подтверждают общую и неврологическую токсичность наночастиц оксида марганца и подчеркивают высокий токсический потенциал при ингаляционном поступлении в организм, что требует проведения дальнейших токсиколого-гигиенических исследований для установления качественных характеристик и количественных параметров токсичности.

Следует отметить, что уровень содержания марганца в биологических средах человека не является надежным показателем повреждений центральной нервной системы, необходимо проведение детальных исследований, направленных на поиски возможных нейрофункциональных биомаркеров химической природы.

Список литературы

1. Зайцева Н. В., Землянова М. А., Звездин В. Н., Саенко Е. В. и др. Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности нанодисперсного и микродисперсного оксида марганца (III, IV) // Вопросы питания. 2012. Т. 81, № 5. С. 13–19.
2. Трусов Л. И. Портативный источник тока : пат. 2396639 Рос. Федерация [Электронный ресурс] // Реестр российских патентов [2011]. URL: <http://bd.patent.ru/2396000-2396999/pat/servlet/servletefce.html> (дата обращения: 11.01.2013)
3. Тутельян В. А., Гмошинский И. В., Глинцбург А. Л. и др. Методические рекомендации по выявлению наноматериалов, представляющих потенциальную опасность для здоровья человека : методические рекомендации. М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 35 с.
4. Afeseh Ngwa H., Kanthasamy A., Gu Y., Fang N. Manganese nanoparticle activates mitochondrial dependent apoptotic signaling and autophagy in dopaminergic neuronal cells // US National Library of Medicine [2011]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856324> (дата обращения: 23.01.2013).
5. Balbus J. M., Maynard A. D., Colvin V. L., Castranova V. Hazard assessment for nanoparticles: Report from an interdisciplinary workshop // National Institute of Environmental Health Sciences. 2007. N 115(11). P. 1654–1659.
6. Crittenden P. L., Filipov N. M. Manganese-induced potentiation of in vitro proinflammatory cytokine production by activated microglial cells is associated with persistent activation of p38 MAPK // Toxicology in Vitro. 2008. N 22. P. 18–27.
7. Elder A., Gelein R., Silva V. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system // Environ. Health Perspectives. 2006. N 114. P. 1172–1178.
8. Frick R., Müller-Edenborn B., Schlicker A., Rothen-Rutishauser B. Comparison of manganese oxide nanoparticles and manganese sulfate with regard to oxidative stress, uptake and apoptosis in alveolar epithelial cells // US National Library of Medicine [2011]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21669262> (дата обращения: 12.01.2013).

9. Horváth E., Máté Z., Takács S., Pusztai P. General and electrophysiological toxic effects of manganese in rats following subacute administration in dissolved and nanoparticle form // *The Scientific World Journal* [2012]. <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/520632/> (дата обращения: 16.01.2013).
10. Hussain S., Javorina A., Schrand A., Duhart H. The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion // *US National Library of Medicine* [2011]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16714391> (дата обращения: 20.01.2013).
11. Hussain S. M., Javorina A. K., Schrand A. M., Duhart H. M. The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion // *US National Library of Medicine* [2011]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16714391> (дата обращения: 15.01.13).
12. Kuzma J. Nanotechnology: Piecing Together the Puzzle of Risk // *Controversies in Science and Technology: Volume 3 From Evolution to Energy*. 2010. P. 243–255.
13. Ider A., Gelein R., Silva V. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system // *Environ. Health Perspectives*. 2006. N 114. P. 1172–1178.
14. Levy B. S., Nassetta W. J. Neurologic effects of manganese in humans: a review // *US National Library of Medicine* [2003]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848244> (дата обращения: 04.02.13).
15. Menezes-Filho J. A., Bouchard M., Sarcinelli P. N., Moreira J. C. Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents: a review // *US National Library of Medicine* [2009]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107709> (дата обращения: 02.02.13).
16. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain // *Inhal. Toxicol.* 2004. N 16. P. 437–445.
17. Ostiguy C., Asselin P., Malo S., Nadeau D. Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle: Consensus d'un groupe d'experts: rapport IRSST, № 416 // *IRSST*. 2005. 62 p.
18. Ostiguy C., Malo S., Asselin P. Synthèse des connaissances scientifiques sur les risques d'atteinte à la santé suite à une exposition professionnelle au manganèse: rapport IRSST, № 339 // *IRSST*. 2003. 41 p.
19. Oszlanczi G., Horváth E., Szabó A., Horváth E. Subacute exposure of rats by metal oxide nanoparticles through the airways: general toxicity and neuro-functional effects // *Acta Biologica Szegediensis*. 2010. N 54. P. 165–170.
20. Santamaria A. B. Manganese exposure, essentiality & toxicity // *US National Library of Medicine* [2008]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106442> (дата обращения: 03.02.13).
21. Sárközi L., Horváth E., Kónya Z., Kiricsi I. Subacute intratracheal exposure of rats to manganese nanoparticles: behavioral, electrophysiological, and general toxicological effects // *US National Library of Medicine* [2009]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19558238> (дата обращения: 20.01.2013).
22. Stefanescu D., Khoshnan A., Patterson P., Hering J. Neurotoxicity of manganese oxide nanomaterials // *Journal of Nanoparticle Research*. 2009. N 11(8). P. 1957–1969.
23. The World's Manufacturer of Engineered & Advanced Materials // *American Elements* [2011]. <http://www.americanelements.com/mn oxnp.html> (дата обращения: 07.02.2013).
24. Wang J., Rahman M., Duhart H., Newport G. Expression changes of dopaminergic system-related genes in PC12 cells induced by manganese, silver, or copper nanoparticles // *NeuroToxicology*. 2009. N 30. P. 926–933.

References

1. Zaitseva N. V., Zemlyanova M. A., Zvezdin V. N., Saenko E. V. i dr. *Voprosy pitaniya* [Nutrition problems]. 2012, no. 5, vol. 81, pp. 13–19. in Russian]
2. Trusov L. I. *Reestr rossiiskikh patentov* [Russian Register of Patents]. [2011]. Available at: <http://bd.patent.su/2396000-2396999/pat/servl/servletefice.html> (accessed 11 January 2013). [in Russian]
3. Tutelyan V. A., Gmoshinskiy I. V., Glintsburg A. L. i dr. *Metodicheskie rekomendatsii po vyavleniyu nanomaterialov, predstavlyayushchikh potentsial'nuyu opasnost' dlya zdorov'ya cheloveka: metodicheskie rekomendatsii* [Guidelines on the identification of nanomaterials pose a potential danger to human health: guidelines]. Moscow, 2009, 35 p. [in Russian]
4. Afeseh Ngwa H., Kanthasamy A., Gu Y., Fang N. Manganese nanoparticle activates mitochondrial dependent apoptotic signaling and autophagy in dopaminergic neuronal cells. *US National Library of Medicine* [2011]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856324> (accessed 23 January 2013).
5. Balbus J. M., Maynard A. D., Colvin V. L., Castranova V. Hazard assessment for nanoparticles: Report from an interdisciplinary workshop. *National Institute of Environmental Health Sciences*. 2007, no. 115(11), pp. 1654–1659.
6. Crittenden P. L., Filipov N. M. Manganese-induced potentiation of in vitro proinflammatory cytokine production by activated microglial cells is associated with persistent activation of p38 MAPK. *Toxicology in Vitro*. 2008, no. 22, pp. 18–27.
7. Elder A., Gelein R., Silva V. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ. Health Perspectives*. 2006, no. 114, pp. 1172–1178.
8. Frick R., Müller-Edenborn B., Schlicker A., Rothen-Rutishauser B. Comparison of manganese oxide nanoparticles and manganese sulfate with regard to oxidative stress, uptake and apoptosis in alveolar epithelial cells. *US National Library of Medicine* [2011]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21669262> (accessed 12 January 2013).
9. Horváth E., Máté Z., Takács S., Pusztai P. General and electrophysiological toxic effects of manganese in rats following subacute administration in dissolved and nanoparticle form. *The Scientific World Journal* [2012]. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/520632/> (accessed 16 January 2013).
10. Hussain S., Javorina A., Schrand A., Duhart H. The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion. *US National Library of Medicine* [2011]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16714391> (accessed 20 January 2013).
11. Hussain S. M., Javorina A. K., Schrand A. M., Duhart H. M. The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion. *US National Library of Medicine* [2011]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16714391> (accessed 15 January 2013).
12. Kuzma J. Nanotechnology: Piecing Together the Puzzle of Risk. *Controversies in Science and Technology: Volume 3 From Evolution to Energy*. 2010, pp. 243–255.
13. Ider A., Gelein R., Silva V. Translocation of inhaled

ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ. Health Perspectives*. 2006, no. 114, pp. 1172-1178.

14. Levy B. S., Nassetta W. J. Neurologic effects of manganese in humans: a review. *US National Library of Medicine* [2003]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848244> (accessed 04 February 2013).

15. Menezes-Filho J. A., Bouchard M., Sarcinelli P. N., Moreira J. C. Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents: a review. *US National Library of Medicine* [2009]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107709> (accessed 02 February 2013).

16. Oberdorster G., Sharp Z., Atudorei V. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal. Toxicol.* 2004, no. 16, pp. 437-445.

17. Ostiguy C., Asselin P., Malo S., Nadeau D. Prise en charge du manganisme d'origine professionnelle: Consensus d'un groupe d'experts: rapport IRSST, № 416. *IRSST*. 2005, 62 p.

18. Ostiguy C., Malo S., Asselin P. Synthèse des connaissances scientifiques sur les risques d'atteinte à la santé suite à une exposition professionnelle au manganèse: rapport IRSST, № 339. *IRSST*. 2003, 41 p.

19. Oszlanczi G., Horváth E., Szabó A., Horváth E. Subacute exposure of rats by metal oxide nanoparticles through the airways: general toxicity and neuro-functional effects. *Acta Biologica Szegediensis*. 2010, no. 54, pp. 165-170.

20. Santamaria A. B. Manganese exposure, essentiality & toxicity. *US National Library of Medicine* [2008]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106442> (accessed 03 February 2013).

21. Sárközi L., Horváth E., Kónya Z., Kiricsi I. Subacute intratracheal exposure of rats to manganese nanoparticles: behavioral, electrophysiological, and general toxicological effects. *US National Library of Medicine* [2009]. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19558238> (accessed 20 January 2013).

22. Stănescu D., Khoshnaw A., Patterson P., Hering J. Neurotoxicity of manganese oxide nanomaterials. *Journal of Nanoparticle Research*. 2009, no. 11(8), pp. 1957-1969.

23. The World's Manufacturer of Engineered & Advanced Materials. *American Elements* [2011]. Available at: <http://www.americanelements.com/mnoxnp.html> (accessed 07 February 2013).

24. Wang J., Rahman M., Duhart H., Newport G. Expression changes of dopaminergic system-related genes in PC12 cells induced by manganese, silver, or copper nanoparticles. *NeuroToxicology*. 2009, no. 30, pp. 926-933.

NEUROTOXIC EFFECTS OF MANGANESE OXIDE NANOPARTICLES BY INHALATION SUPPLY TO ORGANISM

N. V. Zaitseva, M. A. Zemlyanova, *T. I. Akafeva

Federal Scientific for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm

**Perm State University, Perm, Russia*

This review discusses the analytical synthesis of molecular biological, biochemical, cytological and toxicological properties of the manganese oxide nanoparticles for inhalation into organism in the experiment. Systematization of scientific data provides a more complete view of negative effects arising from the inhalation of manganese oxide nanoparticles.

Keywords: nanoparticles, manganese oxide, neurotoxicity, inhalation intake, experimental

Контактная информация

Землянова Марина Александровна — доктор медицинских наук, зав. отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82

E-mail: zem@fcrisk.ru